

Requested Patent: FR2054474A2

Title:

Abstracted Patent: FR2054474

Publication Date: 1971-04-23

Inventor(s):

Applicant(s): INNOTHERA LAB SA (FR)

Application Number: FR19690023303 19690709

Priority Number(s): FR19690023303 19690709

IPC Classification: A61K27/00 ; C07D27/00

Equivalents:

ABSTRACT:

# ⑬ DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION A UN BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

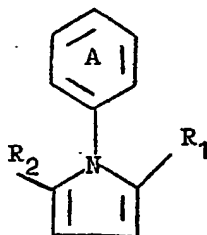
- ②2 Date de dépôt..... 9 juillet 1969, à 14 h 17 mn.  
④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 16 du 23-4-1971.
- ⑤1 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k//27//00 C 07 d 27/00.
- ⑦1 Déposant : Société Anonyme dite : INNOTHERA, résidant en France (Val-de-Marne).
- ⑦4 Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.
- ⑤4 Médicament à base de dérivé de pyrrole.
- ⑦2 Invention de : André Lucien Pons, Max Fernand Robba, René Henri Pierre Marcy et Denise  
Jeanne Claude Duval.
- ③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle :
- ⑥1 Références du brevet principal : Brevet d'invention n. P.V. 161.664 du 2 août 1968.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans le brevet principal, il a été décrit un médicament comprenant, en tant que principe actif, un composé chimique, en l'espèce un des trois (carboxy-phényl)-1-méthyl-2 phényl-5 pyrroles.

5 La présente addition concerne des phényl-1 pyrroles portant aussi, dans les positions 2 et 5, un substituant de la classe des groupes méthyle et phényle ; il s'agit ici des phényl-1 pyrroles répondant à la formule générale

-10

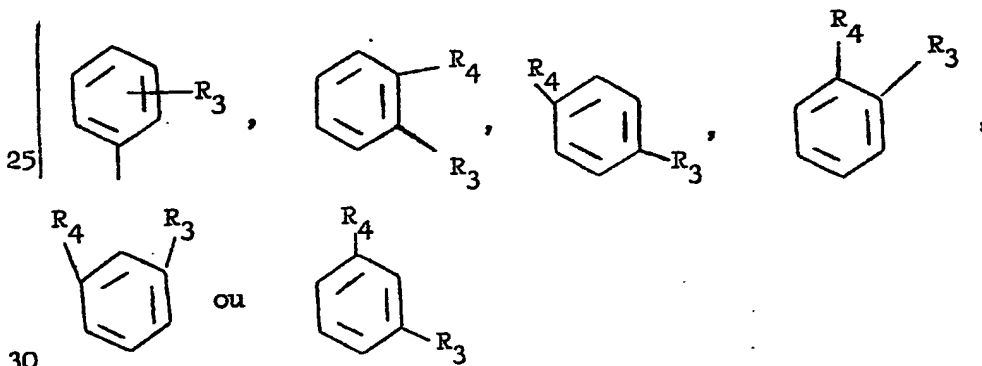


15

dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  désignent chacun, indépendamment, un groupe méthyle ou un groupe phényle, méthyl phényle ou halogéno-phényle,

20 tandis que le noyau A représente



30

les symboles  $R_3$  et  $R_4$  ayant chacun, indépendamment, l'une des significations suivantes :

- hydrogène,
- halogène,
- 35 - groupe aliphatique inférieur, plus spécialement méthyle, éthyle ou propyle,
- hydroxy-méthyle ou  $\beta$ -hydroxy-éthyle,
- trifluorométhyle,
- acétyle,
- 40 -hydroxy phényle, l'hydroxyle pouvant être étherifié

en particulier par le méthanol, l'éthanol, un propanol ou un butanol,

- sulfonamide,

- carboxy méthyle,

5 - carboxyle, éventuellement salifié, estérifié ou amidifié,

l'un des symboles  $R_3$  et  $R_4$  pouvant aussi désigner H, à condition que l'autre ne représente pas COOH (composés du brevet principal) quand  $R_1 = CH_3$  et  $R_2 = C_6H_5$ .

10 Le carboxyle peut être salifié par un métal alcalin ou par une base organique (sel d'addition) qui peut être, en particulier :

a) une hydroxy amine telle que le N.N-diéthylamino éthanol ou l'amino isobutanol, la diéthanolamine, 15 un amino propanol, un amino butanol, un amino pentanol ou un amino hexanol,

b) une alcoxy amine telle que la  $\gamma$ -méthoxy n-propylamine ou l'amino-2 méthoxy-1 propane,

c) un para-amino benzoate d'alkyle,

20 d) une amino pyridine,

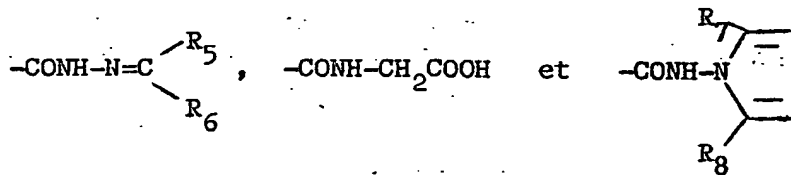
e) une amine cyclique, telle que la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine ou l'hexaméthylène imine, cette amine cyclique pouvant porter un substituant de la classe du méthyle, du  $\beta$ -hydroxy éthyle et 25 du  $\gamma$ -hydroxy propyle,

f) une amine furannique telle que l' $\alpha$ -amino-méthyl furanne ou une amine tétrahydro-furannique telle que l' $\alpha$ -amino-méthyl tétrahydrofuranne ou

30 g) une amine aliphatique primaire telle que l'isopropyl amine ou secondaire telle que la diallyl amine.

Le carboxyle peut être estérifié par un alcanol inférieur tel que le méthanol, l'éthanol ou un propanol.

Sous sa forme amidifiée, le carboxyle peut répondre 35 à l'une des formules



dans lesquelles

$R_5$  représente H,  $CH_3$  ou  $C_2H_5$ ,

$R_6$  représente : a) un reste de benzène  
d'halogéno benzène, de méthoxy benzène ou de nitro benzène,


5

b) un cycle de furanne ou de nitro furanne,

c) un cycle de thiophène ou de nitro thiophène ou

10

d) un cycle de pyridine,

$R_7$  et  $R_8$  représentent chacun  $-CH_3$  ou .

On peut préparer les nouveaux dérivés du pyrrole de la manière indiquée dans le brevet principal, c'est-à-dire par application de la méthode de KNORR-PAAL, donc par condensation d'une  $\gamma$ -dicétone avec une amine primaire aromatique.

La  $\gamma$ -dicétone mise en jeu est soit l'hexane dione-2.5, soit la  $\gamma$ -céto valérophénone obtenue selon HELBERGER (Liebigs Annalen der Chemie, 1936, 522, 274) par condensation du chlorure de lévulinyle sur du benzène, soit le dibenzoyl éthane obtenu selon J.B. CONANT et R.E. LUTZ (Journal Am. Chem. Soc. 1923, 45, 1303) par réduction du dibenzoyl éthylène, soit la para-bromo-phénacétylacétone, soit la para-méthyl-phénacétylacétone.

Les amines utilisées dans les condensations peuvent être :

- 25 1) des amines aromatiques halogénées,  
2) les toluidines, les amino-éthyl benzènes et les aminopropyl benzènes,  
3) les hydroxy-méthyl-anilines et les  $\beta$ -hydroxy-éthyl anilines,  
4) les trifluorométhyl anilines,  
30 5) les amino acétophénone,  
6) les aminophénols et leurs éthers méthylique, éthylique, propylique ou butylique,  
7) les aminobenzène sulfonamides,  
8) les acides aminophényl acétiques et  
35 9) les acides amino benzoïques.

Quant aux esters méthyliques des carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrroles on peut les synthétiser par action du diazo méthane sur les acides en solution dans de l'éther éthylique.

40

On peut en outre préparer :

- a) les hydrazides des carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrroles par action de l'hydrazine sur les esters méthyliques correspondants ;
- b) les sels alcalins des carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrroles par chauffage des acides avec des hydroxydes alcalins et les sels de bases organiques par chauffage au reflux de solutions éthanoliques d'acides avec les bases organiques appropriées ;
- c) les hydrazones du carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrroles par chauffage des hydrazides de ces acides avec des aldéhydes aromatiques, des cétones aromatiques, des aldéhydes thiophéniques, des cétones thiophéniques, des aldéhydes furanniques et des cétones thiophéniques ;
- d) les amides à groupement  $\text{CO-NH}-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$  par condensation des hydrazides des carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrroles avec de l'hexane dione, du dibenzoyl éthane, de la  $\gamma$ -céto valérophénone et des dérivés de substitution sur le cycle benzénique.

Les exemples suivants, non limitatifs, illustrent la fabrication.

EXEMPLE 1 :

- Méta-carbométhoxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.
- Une solution de 3 g de méta-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole dans 200 ml d'éther éthylique est additionnée d'une solution de diazométhane dans 150 ml d'éther obtenue à partir de 12 g de nitroso méthyl urée. On agite pendant 2 heures à 0° puis on évapore jusqu'à siccité sous vide et on recristallise le résidu dans de l'éthanol absolu. Cristaux blanc, F. = 81° Rdt = 95 %.

EXEMPLE 2 :

- Hydrazide du méta-carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.
- On ajoute une solution de 6 ml d'hydrate d'hydrazine dans 10 ml d'éthanol absolu à une solution de 5 g de méta-carbométhoxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole dans 20 ml d'éthanol. Après repos d'une heure à la température ambiante, on chauffe au reflux pendant 30 heures. On essore après refroidissement et on recristallise dans de l'éthanol absolu. Cristaux

blancs. F = 158°. Rdt = 60 %.

EXEMPLE 3 :

Sel de sodium du m-carboxy-phényl-1 méthyl-2  
phényl-5 pyrrole.

- 5 On chauffe pendant 30 minutes à l'ébullition une solution de 4 g d'hydroxyde de sodium et de 27,7 g de m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole dans 90 ml d'eau. On essore après refroidissement et on concentre les eaux mères jusqu'à très faible volume pour obtenir un deuxième jet.
- 10 On recristallise dans de l'acétonitrile. Cristaux blancs, F = 315° - Rdt = 85 %.

EXEMPLE 4 :

Sel d'addition d'éthanolamine au méta-carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

- 15 On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution de 10 g de m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole et de 2,6 g d'éthanolamine dans 50 ml d'éthanol absolu. On concentre au demi-volume et on essore le précipité. Après lavage avec de l'éther éthylique, on le recristallise dans de l'éthanol
- 20 absolu. F = 150°, cristaux jaunes. Rdt = 85 %.

EXEMPLE 5 :

Sel d'addition de morpholine au m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

- On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution
- 25 de 10 g de m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole et de 3,3 g de morpholine dans 60 ml d'éthanol absolu. On concentre au demi-volume, on essore le précipité, on le lave à l'éther éthylique et on le recristallise dans de l'acétonitrile. Cristaux jaunes.
- F = 148°. Rdt = 85 %.

30 EXEMPLE 6 :

Sel d'addition de l' amino-2 méthyl-2 propanol-1 au m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

- On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution
- de 10 g de m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole
- 35 et de 3,5 g d' amino-2 méthyl-2 propanol-1 dans 60 ml d'éthanol absolu. On concentre au demi-volume, on essore le précipité et on recristallise dans de l'éthanol. Cristaux jaunes.
- F = 197°. Rdt = 85 %.

EXEMPLE 7 :

- 40 Sel d'addition de la N-( $\beta$ -hydroxy-éthyl) pipéridine au m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.
- On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution

de 4,7 g de N-( $\beta$ -hydroxy-éthyl) pipéridine de avec  
10 g de m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole dans  
100 ml d'éthanol absolu. On concentre au demi-volume, on  
essore le précipité, on le lave à l'éther éthylique et on le  
5 recristallise dans un mélange d'éthanol absolu et d'éther  
éthylique. Cristaux blancs. F = 137°. Rdt = 90 %.

## EXEMPLE 8 :

Sel d'addition de l' $\alpha$ -tétrahydro-furfurylamine  
au m-carboxy phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.  
10 On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution  
de 3,6 g d' $\alpha$ -tétrahydrofurfurylamine et de 10 g de m-carboxy-  
phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole dans 60 ml d'éthanol  
absolu. On concentre au demi-volume et on recristallise le  
précipité dans de l'éthanol absolu. Cristaux jaunes. F = 175°.  
15 Rdt = 90 %.

## EXEMPLE 9 :

Para-N-carboxyméthyl-carboxamido-phényl-1 méthyl-2  
phényl-5 pyrrole.  
On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution  
20 de 5 g de  $\gamma$ -cétovaléro phénone et de 5,3 g d'acide p-amino  
hippurique dans 200 ml d'éthanol. On verse dans 200 ml d'eau,  
on agite pendant 2 heures et on essore. Cristaux blancs.  
F = 174° (le composé peut cristalliser dans l'alcool éthylique  
à 50 %). Rdt = 60 %.

## 25 EXEMPLE 10 :

N-(méthyl-2-phényl-5-pyrrolyl-1') méta-carboxamido-  
phényl-1 diméthyl-2.5 pyrrole.  
On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution  
de 5 g d'hydrazide du métacarboxy-phényl-1 diméthyl-2.5 pyrrole  
30 et de 3,9 g de  $\gamma$ -céto valérophénone dans 60 ml d'éthanol  
absolu. On dilue avec 100 ml d'eau, on essore le précipité  
et on le sèche. Cristaux blancs. F = 182° (le composé peut  
cristalliser dans l'acétonitrile) Rdt = 80 %.

## EXEMPLE 11 :

35 M-nitro benzylidène hydrazide du m-carboxy-  
phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.  
On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution  
de 3 g d'hydrazide du m-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5  
pyrrole et de 3 g de m-nitro benzaldéhyde dans 50 ml d'éthanol  
40 absolu. On essore après refroidissement, on lave à l'éther  
et on recristallise dans du méthyl-glycol. Cristaux jaunes.



F = 154°. Rdt = 55 %.

EXEMPLE 12 :

Méta-carboxy-phényl-1 diphényl-2,5 pyrrole.

On chauffe au reflux pendant 20 heures une solution  
5 de 5 g de dibenzoyl-éthane et de 2,9 g d'acide méta-amino  
benzoïque dans 60 ml d'éthanol absolu. On dilue avec 100 ml d'eau,  
on essore et on recristallise dans l'acétonitrile. Cristaux  
blancs. F = 260°. Rdt = 60 %.

EXEMPLE 13 :

10 Méta-carboxy-phényl-1 méthyl-2 para-bromophényl-5  
pyrrole.

On chauffe au reflux pendant 3 heures 7 g de p-bromo-  
phénacétyl acétone obtenue selon Rips et Coll., Journ. Org.  
Chem. 25, 392 et 3,8 g d'acide m-amino benzoïque dans 60 ml  
15 d'éthanol absolu. On évapore jusqu'à siccité sous vide, on  
ajoute 50 ml d'eau au résidu et on essore. Cristaux jaunes.  
F = 232° Rdt = 50 %. Le produit est cristallisable dans un mélange  
de méthanol et d'acétonitrile (1 : 4).

EXEMPLE 14 :

20 Méta-carboxy-phényl-1 méthyl-2 paratolyl-5 pyrrole.

On chauffe à reflux pendant 3 heures une solution  
de 5 g de para-méthyl phénacétyl acétone et de 3,6 g d'acide  
méta-amino benzoïque dans 60 ml d'éthanol absolu. On évapore  
jusqu'à siccité sous vide, on ajoute 50 ml d'eau, on essore  
25 et on recristallise dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes.  
F = 222°. Rdt = 55 %.

EXEMPLE 15 :

Para-sulfamido-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution  
30 de 3 g de  $\beta$ -céto-valéro-phénone et de 2,8 g de p-amino benzène  
sulfamide dans 30 ml d'éthanol. On concentre au demi-volume,  
on verse dans 100 ml d'eau et on essore le précipité. Cristaux  
blancs. F = 206°. Rdt = 75 %. Le produit est cristallisable  
dans l'alcool éthylique à 95 %.

35 EXEMPLE 16 :

Para- $\beta$ -hydroxy-éthyl phényl-1 méthyl-2 phényl-5  
pyrrole.

Un mélange de 10 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de  
7,75 g de para- $\beta$ -hydroxy-éthyl-aniline est chauffé pendant  
40 20 minutes à 100°. On distille à 200° sous 10 mm de mercure.

Le distillat est recristallisé dans du cyclohexane. Cristaux blancs.  $F = 88^\circ$ . Rdt = 70 %.

## EXEMPLE 17 :

5 Méta-hydroxy para-méthyl phényl-1 diméthyl-2.5 pyrrole.

Un mélange de 10 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 10,5 g de méta-hydroxy para-méthyl aniline est chauffé à  $100^\circ$  puis distillé sous 10 mm. On recueille la fraction passant entre  $200^\circ$  et  $230^\circ$  et on la recristallise dans du cyclohexane.

10 Cristaux blancs.  $F = 95^\circ$ . Rdt = 50 %.

## EXEMPLE 18 :

(Diméthoxy-3,5 phényl)-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

15 Un mélange de 10 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 8,5 g de diméthoxy-3.5 aniline est chauffé à  $100^\circ$  puis distillé sous 8 mm. On recueille la fraction passant entre  $160^\circ$  et  $220^\circ$  et on la recristallise dans du cyclohexane. Cristaux blancs.  $F = 103^\circ$ . Rdt = 45 %.

## EXEMPLE 19 :

Para-chloro phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

20 Un mélange de 10 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 7,2 g de para-chloraniline est chauffé à  $100^\circ$  puis distillé sous 20 mm. La fraction recueillie à  $120^\circ$  est recristallisée dans du cyclohexane. Cristaux blancs.  $F = 106$ . Rdt = 60 %.

## EXEMPLE 20 :

25 (Dichloro-3,4 phényl)-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

Une solution de 5 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 4,5 g de dichloro-3,4 aniline dans 20 ml d'éthanol absolu est chauffée au reflux pendant 2 heures. On verse dans 200 ml d'eau avec agitation et on essore. Cristaux blancs.

30  $F = 96^\circ$ . Rdt = 85 %. Le produit est cristallisable dans l'éthanol absolu.

## EXEMPLE 21 :

(Para-bromo phényl)-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.

35 Un mélange de 5 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 5 g de para bromaniline est chauffé au reflux pendant 2 heures dans 60 ml d'éthanol absolu. On évapore jusqu'à siccité sous vide, on ajoute 50 ml d'eau au résidu et on essore. Cristaux blancs.  $F = 126^\circ$ . Rdt = 80 %. Le produit est cristallisable dans le cyclohexane.

## EXEMPLE 22 :

(Méta-trifluorométhyl phényl)-1-méthyl-2-phényl-5-pyrrole.

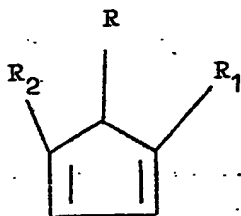
Une solution de 5 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 4,3 g de méta-trifluoro aniline est chauffée au reflux pendant 3 heures dans 20 ml d'éthanol absolu. On verse sur 150 ml d'eau avec agitation mécanique et on extrait au chloroforme. Cristaux blancs. F = 96°. Rdt = 80 %. Le produit est cristalisable dans le cyclohexane.

## 10 EXEMPLE 23 :

(Chloro-2 trifluorométhyl-5 phényl)-1-méthyl-2-phényl-5 pyrrole.

Un mélange de 10 g de  $\gamma$ -céto valérophénone et de 10 g de chloro-2 trifluorométhyl-5 aniline est chauffé pendant 15 minutes à 100° puis distillé à 180 - 190° sous 10 mm. Le distillat est recristallisé dans du cyclohexane. Cristaux blancs. F = 125°. Rdt = 80 %.

D'autres composés ont été préparés de la même manière que ceux des exemples précédents. Ils sont identifiés par la signification des symboles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> de la formule

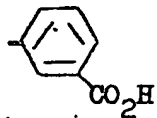
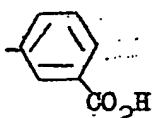

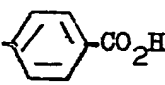
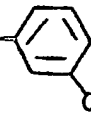
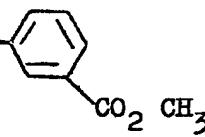
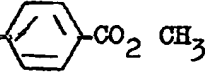

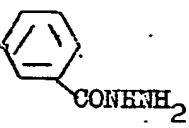
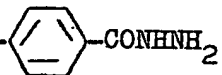


25

dans le tableau I qui suit, où apparaissent également deux des 3 composés du brevet principal et ceux des exemples précédents ; dans ce tableau, alcool signifie "alcool éthylique"

(Voir tableau I page suivante)

TABLEAU I

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	146°	60 %	Alcool 95 %	1
	CH <sub>3</sub>		197°	95 %	Acétonitrile	2
	CH <sub>3</sub>	id.	212°	95 %	Alcool 95 %	3
 CO <sub>2</sub> H, H <sub>2</sub> N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	id.	191°	80 %	Ethanol	4
	CH <sub>3</sub>	id.	81°	95 %	Ethanol	5
	CH <sub>3</sub>	id.	104°	95 %	Ethanol	6
	CH <sub>3</sub>	id.	155°	90 %	Ethanol	7
	CH <sub>3</sub>	id.	158°	60 %	Ethanol	8
	CH <sub>3</sub>	id.	156°	95 %	Ethanol	9

T A B L E A U I (suite)











R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{cases}$	$\text{CH}_3$		132°	80 %	Ethanol	10
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$	$\text{CH}_3$	id.	135°	80 %	Ethanol	11
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{CH}_3\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	id.	155°	85 %	Ethanol	12
 $\text{CO}_2\text{Na}$	$\text{CH}_3$	id.	315°	95 %	Acétonitrile	13
 $\text{CO}_2\text{K}$	$\text{CH}_3$	id.	120°	60 %	Acétonitrile	14
 $\text{CO}_2\text{H}$ , 	$\text{CH}_3$	id.	148°	85 %	Acétonitrile	15
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{NH}_2$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{-OH}$	$\text{CH}_3$	id.	150°	85 %	Ethanol	16
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{-OH}$	$\text{CH}_3$	id.	138°	90 %	Ethanol	17

TABLEAU I (suite)

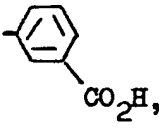
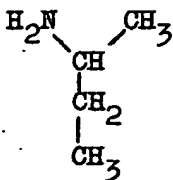

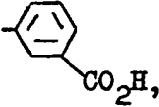
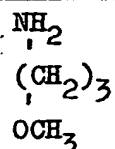
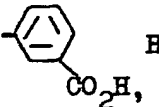
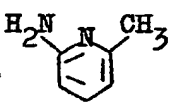
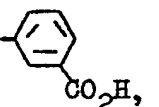
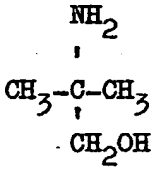
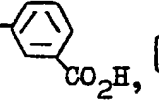
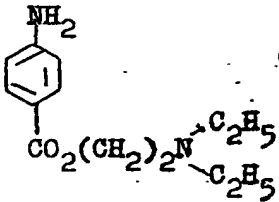
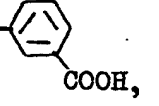

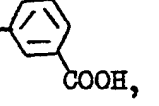

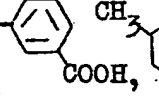
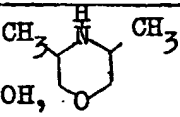
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
		CH <sub>3</sub>		164°	80 % Méthanol	18
		CH <sub>3</sub>	id.	168°	85 % Ethanol	19
		CH <sub>3</sub>	id.	149°	90 % Ethanol	20
		CH <sub>3</sub>	id.	197°	90 % Méthanol	21
		CH <sub>3</sub>	id.	125°	60 % Ethanol	22
		CH <sub>3</sub>	id.	188°	90 % Ethanol + Ether éthylique (50 : 50)	23
		CH <sub>3</sub>	id.	153°	90 % Ethanol + Ether éthylique (50 : 50)	24
		CH <sub>3</sub>	id.	88°	80 % Ethanol	25

TABLEAU I (suite)

























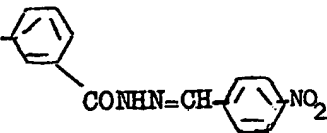

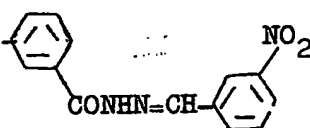
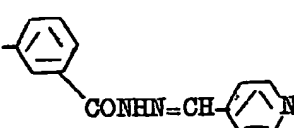
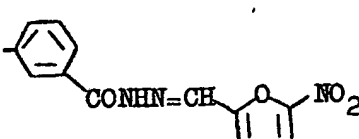
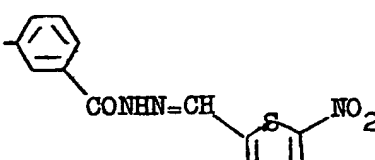
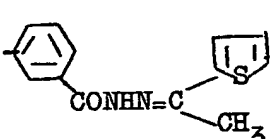
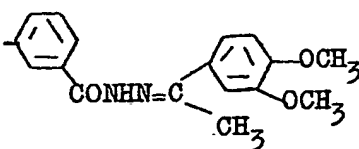
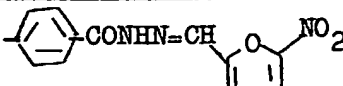
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
 <chem>COOH</chem> , 	<chem>CH3</chem>		137°	90 %	Ethanol + Ether éthylique (50 : 50)	26
 <chem>COOH</chem> , $\begin{array}{c} N(C_2H_5)_2 \\   \\ CH_2 \\   \\ CH_2-OH \end{array}$	<chem>CH3</chem>	id.	118°	90 %	Ethanol	27
 <chem>COOH</chem> , 	<chem>CH3</chem>	id.	164°	90 %	Ethanol	28
 <chem>COOH</chem> , 	<chem>CH3</chem>	id.	175°	90 %	Ethanol	29
 <chem>COOH</chem> , $\begin{array}{c} CH_2 CH_2 OH \\   \\ HN \\   \\ CH_2 CH_2 OH \end{array}$	<chem>CH3</chem>	id.	138°	85 %	Ethanol + Ether (50:50)	30
 <chem>CO_2H</chem> , $NH_2 (CH_2)_3 OH$	<chem>CH3</chem>	id.	192°	85 %	Ethanol	31
 <chem>CO_2H</chem> , $NH_2 (CH_2)_5 OH$	<chem>CH3</chem>	id.	175°	90 %	Ethanol	32
 <chem>CO_2H</chem> , $NH_2 (CH_2)_6 OH$	<chem>CH3</chem>	id.	122°	90 %	Ethanol	33
 <chem>CO_2H</chem> , $CH_3CHOH-CH_2NH_2$	<chem>CH3</chem>	id.	178°	85 %	Ethanol	34

TABLEAU I (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
 -CO <sub>2</sub> H, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>		170°	80 %	Alcool à 95%	35
 -CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> OH-C(CH <sub>3</sub> )(NH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	id.	196°	90 %	id.	36
 -CONHCH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>3</sub>	id.	174°	60 %	Alcool à 50%	37
 -CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	id.	184°	60 %	Acéto-nitrile	38
 -CONH-N(CH <sub>3</sub> )-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	id.	219°	75 %	Acéto-nitrile	39
 -CONH-N(CH <sub>3</sub> )-C(CH <sub>3</sub> )(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	id.	206°	65 %	Acétonitrile + Méthanol (50 : 50)	40
 -CONH-N(CH <sub>3</sub> )-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	182°	80 %	Acéto-nitrile	41
 -CONHN=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220°	80 %	Acéto-nitrile + Méthanol (50 : 50)	42
 -CONHN=CH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>		256°	55 %	Méthyl-glycol	43




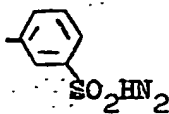
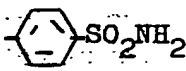
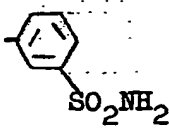

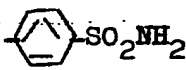
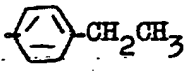
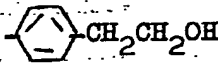
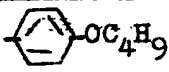
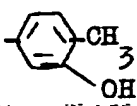
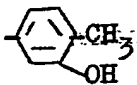

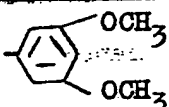
T A B L E A U I (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
	CH <sub>3</sub>		245°	60 %	Méthylglycol	44
	CH <sub>3</sub>	id.	154°	55 %	Méthylglycol	45
	CH <sub>3</sub>	id.	215°	60 %	Méthylglycol	46
	CH <sub>3</sub>	id.	180°	60 %	Ethanol	47
	CH <sub>3</sub>	id.	194°	55 %	Méthylglycol	48
	CH <sub>3</sub>	id.	208°	70 %	Méthylglycol	49
	CH <sub>3</sub>	id.	156°	50 %	Méthylglycol	50
	CH <sub>3</sub>	id.	270°	60 %	Alcool à 95 %	51

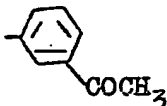

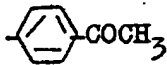
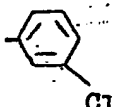


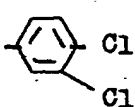
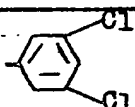


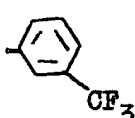
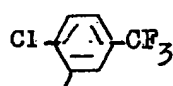
T A B L E A U I (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
	CH <sub>3</sub>		196°	40%	Acétonitrile	52
	CH <sub>3</sub>		222°	55%	Acétonitrile	53
	CH <sub>3</sub>		232°	50%	Acétonitrile + Méthanol (50 : 50)	54
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	208°	70%	Acétonitrile	55
			260°	60%	Acétonitrile	56
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	168°	40%	Acétonitrile	57
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	100°	70%	Cyclohexane	58
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	E <sub>3</sub> = 125°	90%		59
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	98°	85%	Ethanol	60
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	88°	90%	Ethanol	61

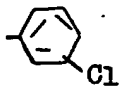


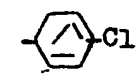

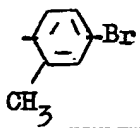
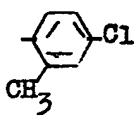
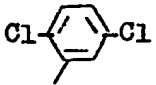
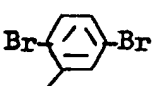
TABLEAU I (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	148°	85 %	Alcool à 95 %	62
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	110°	75 %	Alcool à 95 %	63
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	151°	45 %	Benzène	64
	CH <sub>3</sub>		136°	60 %	Alcool à 80 %	65
	CH <sub>3</sub>	id.	206°	75 %	id.	66
	CH <sub>3</sub>	id.	76°	70 %	Cyclohexane	67
	CH <sub>3</sub>	id.	88°	70 %	id.	68
	CH <sub>3</sub>	id.	80°	50 %	id.	69
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	95°	50 %	id.	70
	CH <sub>3</sub>		142°	60 %	Cyclohexane + Méthanol	71
	CH <sub>3</sub>	id.	103°	45 %	Cyclohexane	72

T A B L E A U I (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
	CH <sub>3</sub>		67°	60%	Cyclohexane	73
	CH <sub>3</sub>	id.	96°	45%	id.	74
	CH <sub>3</sub>	id.	53°	55%	id.	75
	CH <sub>3</sub>	id.	106°	60%	id.	76
	CH <sub>3</sub>	id.	96°	55%	id.	77
	CH <sub>3</sub>	id.	96°	85%	Ethanol	78
	CH <sub>3</sub>	id.	132°	80%	Cyclohexane	79
	CH <sub>3</sub>	id.	126°	80%	id.	80
	CH <sub>3</sub>	id.	140°	40%	id.	81
	CH <sub>3</sub>	id.	96°	80%	id.	82
	CH <sub>3</sub>	id.	125°	80%	id.	83

T A B L E A U I (suite et fin)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F	Rdt.	Solvant de cristallisation	N°
			197°	70%	Acide acétique	84
	id.	id.	229°	75%	id.	85
	id.	id.	218°	70%	id.	86
	id.	id.	212°	85%	id.	87
	id.	id.	144°	80%	Alcool à 96%	88
	id.	id.	183°	70%	Acide acétique	89
	id.	id.	210°	80%	id.	90

Les dérivés de pyrrole définis ci-dessus ont fait l'objet d'une étude pharmacologique mettant en évidence des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.

Les techniques mises en oeuvre sont celles qui ont été décrites dans le brevet principal. En plus dans la recherche de l'activité anti-inflammatoire, on a produit des granulomes expérimentaux au moyen de carragénine, comme, il est décrit ci-après.

L'injection sous-cutanée de 0,5 ml d'une solution de carragénine à 2 % dans la région dorsale chez le rat provoque la formation d'un tissu de granulation au lieu d'injection. L'intensité de la réaction tissulaire est évaluée par pesée du granulome immédiatement après le prélèvement d'une part et après

dessiccation d'autre part. La recherche de propriétés anti-inflammatoires par ce type de technique a été effectuée, à titre d'exemple, avec le méta-carboxy phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole selon le protocole suivant :

5 Le dérivé pyrrolique est administré par voie digestive en même temps que l'on injecte la solution de carragénine (Jour J). Une nouvelle dose de ce dérivé est administrée 4 heures après. Les animaux sont sacrifiés après 24 heures (Jour J+1), les granulomes sont disséqués et pesés immédiatement après le prélèvement.

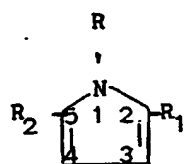
10 Ils sont ensuite plongés dans l'acétone pendant 48 heures puis desséchés à l'étuve jusqu'à poids constant.

Les résultats sont consignés dans les tableaux II à VI pour l'épreuve à la phényl paraquinone (souris), VII à XI pour celle de l'oedème à la carragénine (rat), XII pour celle de l'oedème au kaolin, XIII pour celle de l'oedème au dextran et XIV pour celle du granulome à la carragénine (rat).

(voir tableaux pages suivantes)

TABLEAU II

Phényl paraquinone (souris)



-Les dérivés pyrroliques et l'amidopyrine ont été administrés 30 mn avant la phényl-paraquinone (P.P.Q) ; 0,25 ml par souris (I.P.) en sol. à 0,02 g/100 ml.

\*:Syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de phényl paraquinone.

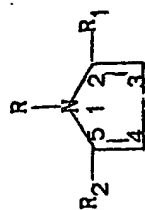
\*\*Seule l'amidopyrine a été administrée sous forme de solution.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nbre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Voie	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage de réduction du nombre de S.D* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn	
							5<t<10	10<t<15
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	PO	2	66	61
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	300	PO	3	65	65
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	100	PO	2	66	57
	-CH <sub>3</sub>		10	100	IP	1	34	49
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	IP	1	34	45
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	PO	2	26	37
	-CH <sub>3</sub>		10 10	100 200	PO PO	2 2	77 100	59 91
	-CH <sub>3</sub>		10 10	100 200	PO PO	2 2	87 100	79 99
			10	300	PO	3	52	49
Amidopyrine			10	50	PO	* 0,5	66	52

T A B L E A U III

## Phényl paraquinone (souris)

Le méta-carboxyphényl-1-méthyl-2 phényl-5 pyrrole et l'amidopyrine ont été administrés 30 mn avant la phényl paraquinone (P.P.Q.) - 0,25 ml par souris - IP. - Sol. : 0,02 g/100 ml.



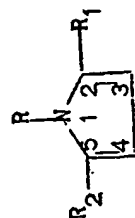
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nbre d'ani- maux traités	Doses en mg/kg	Voie	Conc. g/100 ml.		Pourcentage de réduction du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn			
						Sol.	Susp.	5<t<10	10<t<15		
			10	25	IP	0,25	-	-	44	55	
			10	50	IP	0,25	-	-	77	55	
	-CH <sub>3</sub>		10	25	PO	0,25	-	-	15	46	
			10	50	PO	0,25	-	-	41	45	
			10	50	PO	0,50	-	-	66	52	
			10	100	IP	-	1	-	84	96	
	-CH <sub>3</sub>		10	200**	PO	-	1	-	85	77	
			10	50**	PO	0,50	-	-	70	63	

\* S.D. : Syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de PPQ.

\*\* : L'amidopyrine et le dérivé du pyrrole ont été administrés 60 mn avant la PPQ.



T A B L E A U IV



Phényl paraquinone (souris)  
Les dérivés pyrrolidiques et l'amidopyrine ont été administrés par la voie orale  
30 mn avant la P.P.Q ; 0,25 ml par souris (i.p.) en sol. à 0,02 g/100 ml.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100 ml de susp.	Pourcentage de réduction du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps. (t) exprimé en mn
						5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	161	1,61	73    37
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	170	1,70	93    79
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	181	1,81	75    61
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	183	1,83	97    80
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	198	1,98	84    64
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	198	1,98	89    70

T A B L E A U IV. (suite)

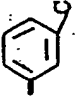


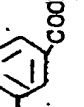
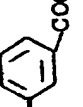
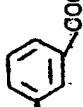

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg susp.	Conc. g/100ml de du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn	Pourcentage de réduction		
						5 < t < 10	10 < t < 15	
	-CH <sub>3</sub>		10	213	2,13	78	58	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	202	2,02	79	71	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	*** 413	4,13	51	35	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	180	1,80	64	32	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	198	1,98	69	58	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	191	1,91	67	55	

TABLEAU IV (suite)




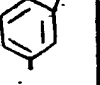





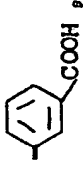


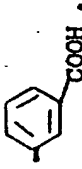

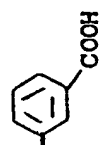

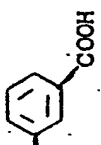
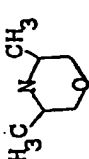
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg susp.	Conc. g/100ml de	Pourcentage de réduction du nombre de S.D. * pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn		
						5 < t < 10	10 < t < 15	
	-CH <sub>3</sub>		10	191	1,91	57	62	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	198	1,98	58	21	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	206	2,06	59	43	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	213	2,13	74	58	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	203	2,03	71	48	
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	203	2,03	82	64	

TABLEAU IV (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses mg/Kg	Conc. g/100 ml de susp.	Pourcentage de réduction du nombre de S.D. * pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn
						5 < t < 10 10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	201	2,01	71 30
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	*** 392	3,92	74 60
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	220	2,20	89 70
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	197	1,97	92 70
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	203	2,03	79 64
	-CH <sub>3</sub>	Id.	10	208	2,08	86 81

## T A B L E A U IV (suite et fin)

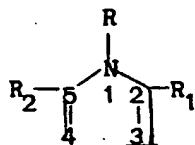
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg susp.	Conc. g/100ml de	Pourcentage de réduction du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn
						5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	*** 422	4,22	42    62
	 -CH <sub>3</sub>	Id.	10	265	2,65	65    59
Amidopyrine			10	50	*** 0,50	86    72

\* S.D.: Syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de PPQ.

**\*\* . . . ! Seule l'amidopyrine a été administrée sous forme de solution.**

**REMARQUE :** Les dérivés pyrroliques ont été administrés à une dose correspondant à 150 mg/kg de méta-carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole, exception faite des dérivés marqués de \*\*\* où la dose équivalait à 300 mg/kg de ce même dérivé.

TABLEAU V



## Phényl paraquinone (souris)

- Les dérivés pyrroliques et l'amidopyrine ont été administrés par la voie orale 30 mn avant la P.P.Q ; 0,25 ml par souris (i.p) en sol. à 0,02 g/100 ml.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage de réduction du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn	
						5 < t < 10	10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	200	2	66	56
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	2	38	56
	-CH <sub>3</sub>		10	100	2	50	43
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	2	63	58
			10	200	2	97	99
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	2	42	37
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	2	66	53
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	100	2	30	35
Amidopyrine			10	50	** 0,5	58	38



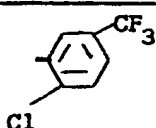
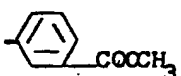
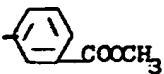

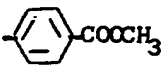

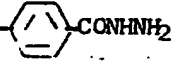
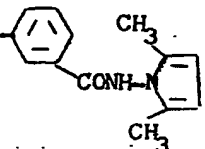
\* S.D. : Syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale PFQ.

\*\* : Seule l'amidopyrine a été administrée sous forme de solution.

TABLEAU VI

## Phényl paraquinone (souris)

Les dérivés pyrroliques et l'amidopyrine ont été administrés par la voie orale 30 mn avant la P.P.Q ; 0,25 ml par souris (i.p) en sol. à 0,02 g/100 ml.

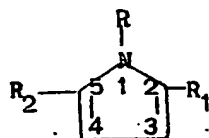
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. en g/100ml de susp.	Pourcentage de réduction du nombre de S.D.* pour chaque intervalle de temps (t) exprimé en mn	
						5 < t < 10	10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	300	3	58	55
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	200	2	46	30
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	2	11	24
	-CH <sub>3</sub>		10	300	3	23	15
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	300	3	64	57
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	300	3	57	29
	-CH <sub>3</sub>	id.	10 10	100 200	1 2	75 82	43 79
	-CH <sub>3</sub>	id.	10	300	3	45	31
Amidopyrine			10	50	** 0,5	73	26

\* S.D. : Syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de PPQ.

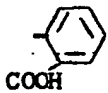
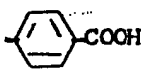
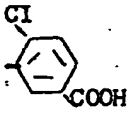
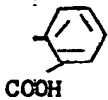

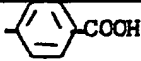
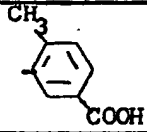
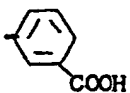

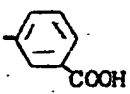
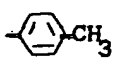
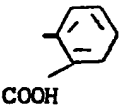


\*\* : Seule l'amidopyrine a été administrée sous forme de solution.

TABLEAU VII

Carragénine (rat)



Les dérivés pyrrolidiques et la phénylbutazone ont été administrés 60 minutes avant la carragénine.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'ani- maux traités	DOSES en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage moyen de réduction d'oedème après 3h	5h
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	26,5	29,5
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5	300	3	9,7	9,4
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4	200	2	16,4	18,4
	-CH <sub>3</sub>		7	1000	10	30,0	28,2
	-CH <sub>3</sub>	Id.	7	1000	10	35,6	39,9
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	300	3	27,7	22,8
	-CH <sub>3</sub>		300	3	54,0	58,9	
	-CH <sub>3</sub>		6	300	3	45,2	47,0
			6	500	5	8,7	7,2
Phénylbutazone			6	60	1	69,9	67,8
			6	100	1	59,4	57,4

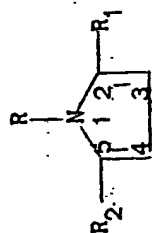


## TABLEAU VIII

## Carragénine (rat)

Le méta-carboxyphényl- 1-méthyl-2-phényl-5 pyrrole et la phénylbutazone ont été administrés par la voie orale 60 mn avant l'agent inflammatoire.

Nom du produit	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100 ml de suspension	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après	
				3 heures	5 heures
méta-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole	7	50	0,5	10,8	9,4
	6	200	1,5	59,3	57,7
	6		2	60,3	60,9
	6			48,9	36,9
	6			59,1	43,5
	6			40,9	40,9
	6			45,2	54,0
	6			44,8	38,2
	6	300	3	48,5	44,2
	6	300	3	47,1	60,0
Phénylbutazone	5	60	1	59,4	57,8
	5	80	1	57,8	53,8



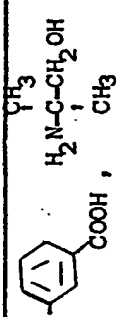

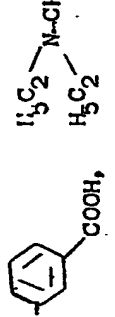
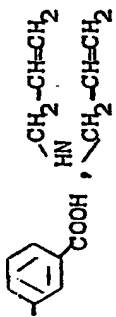
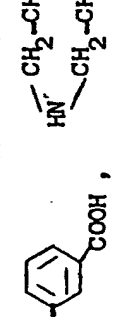
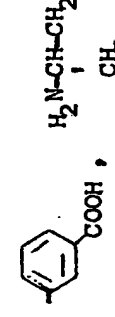
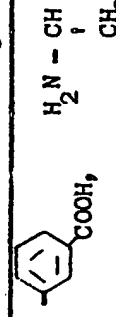
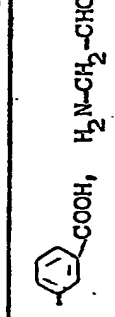


T A B L E A U. IX

## Carragénine (rat)

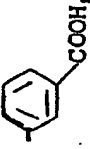

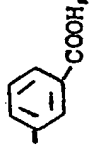
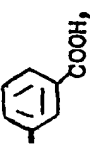
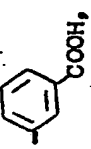

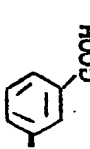


Les dérivés pyrrolidiques ont été administrés par la voie orale  
60 minutes avant la carragénine.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'ani- maux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 3 heures	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 5 heures
	-CH <sub>3</sub>		6	215	2,15	57,4	57,1
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	227	2,27	49,5	49,7
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	242	2,42	34,3	31,8
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	244	2,44	33,4	36,9
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	264	2,64	36,8	39,0

TABLEAU IX (suite)




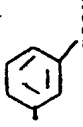
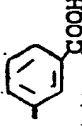
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 3 heures	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 5 heures
	-CH <sub>3</sub>		6	264	2,64	37,5	34,9
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	264	2,64	77,9	68,8
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	264	2,64	43,1	43,8
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	284	2,84	57,8	57,9
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	270	2,70	50,1	16,4
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	276	2,76	18,2	18,9
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	253	2,53	17,4	22,8
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	264	2,64	55,5	44,7
	-CH <sub>3</sub>	Id.	6	254	2,54	49,4	47,1

T A B L E A U IX (suite)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg de susp.	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 3 heures	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 5 heures
 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$		6	254	2,54	63,6	62,9
 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	264	2,64	34,6	16,0
 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	274	2,74	19,7	21,8
 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	284	2,84	51,5	47,7
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	271	2,71	45,0	47,8
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	273	2,73	15,0	16,4
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	267	2,67	39,6	39,6
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	Id.	6	293	2,93	52,0	52,3

BAD ORIGINAL

T A B L E A U IX (suite et fin)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 3 heures	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après 5 heures
	-CH <sub>3</sub>		6	263	2,63	36,7	39,5
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	271	2,71	9,6	18,0
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	278	2,78	20,1	16,8
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	353	3,53	16,5	8,0

Les dérivés pyrroliques ont été administrés à une dose correspondant à 200 mg/kg de méta-carboxyphényl-1-méthyl-2-phényl-5-pyrrole.

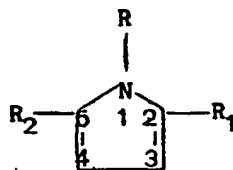


TABLEAU X

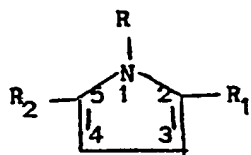
Carragénine (rat)

Les dérivés pyrroliques et la phénylbutazone ont été administrés par la voie orale 60 minutes avant la carragénine.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage de réduction d'œdème après	3 heures	5 heures
	-CH <sub>3</sub>		6	200	2	20,6	27,9	
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	29,5	20,0	
	-CH <sub>3</sub>		6	300	3	19,1	21,9	
			6	500	5	41,3	38,0	
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	300	3	23,0	25,0	
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	28,5	32,2	
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	22,2	22,4	
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	16,0	15,0	
Phénylbutazone			6	60	1	41,7	39,7	
			6	60	1	69,9	67,8	
			6	60	1	45,7	48,6	

TABLEAU XI

Carragénine (rat)



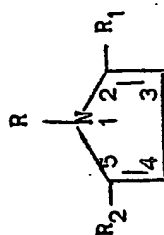
Les dérivés pyrrolidiques et la phénylbutazone ont été administrés par la voie orale 60 minutes avant la carragénine.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Dose en mg/kg	Conc. g/100ml de susp.	Pourcentage réduction d'œdème après	
						3 h	5 h
	-CH <sub>3</sub>		6	300	3	26,3	31,7
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	12,2	10,3
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	15,5	16,1
	-CH <sub>3</sub>		6	500	5	27,2	29,3
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	9,5	25,7
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	300	3	9,0	15,0
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	300	3	59,5	59,0
			6	300	3	63,1	67,6
	-CH <sub>3</sub>	id.	6	500	5	9,2	12,0
Phénylbutazone			6	60	1	55,5	55,5

TABLEAU XII

Kaolin (rat ; voie orale)

\* Les dérivés pyrroliques ont été administrés à une dose correspondant à 200 mg/kg de méta-carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de suspension	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après			
						1h	3h	5h	24h
			8	50	1	2,4	28,8	24,1	30,1
			8	100	1	27,6	37,0	33,5	22,0
			8	100	2	-	33,1	17,0	-
			8	200	1	18,5	41,3	36,4	44,7
			8	200	2	-	38,1	26,8	-
			6	200	2	-	49,5	49,7	-
			8	300	2	-	40,3	36,6	-
			8	300	3	-	64,2	60,1	-
			6	244*	2,44	-	62,2	61,3	-
			6	263*	2,63	-	74,9	69,7	-
			6	263*	2,63	-	74,9	69,7	-
			6	264*	2,64	-	80,0	77,3	-
			6	263*	2,63	-	63,3	62,1	-
			8	125	1,25	-	37,0	34,1	-

Phénylbutazone



TABLEAU XIII

Dextran (rat ; voie orale)

Le méta-carboxy-phényl-1-méthyl-2 phényl-5 pyrrole  
a été administré 60 mn avant l'agent inflammatoire.

Nom du produit	Nombre d'animaux traités	Doses en mg/kg	Conc. g/100 ml de suspension	Pourcentage moyen de réduction d'œdème après		
				1 heure	2 heures	3 heures
Méta-carboxy phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole	8	300	3	21,6	-	13,9
	8	500	5	36,4	38,0	-

TABLEAU XIV

Granulome à la carragénine rat (voie orale)

TRAITEMENT						
Nom du produit	Doses administrées au jour J	Conc. g/100 ml de suspension	Nombre de rats	Poids moyen des rats en g.	Poids moyen des granulomes en grammes	
					au jour J + 1	après dessiccation
Carboxy-méthyl-cellulose (sol. à 0,3%)	2 x 5 ml/kg soit 10 ml/kg	0,30	6	230	2,207	0,240
Phényl-butazone	2 x 125 mg/kg soit 250 mg/kg	2,50	5	226	1,904	0,185
Delta-hydrocortisone	2 x 6 mg/kg soit 12 mg/kg	0,12	6	230	2,445	0,359
Méta-carboxy phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole	2 x 250 mg/kg soit 500 mg/kg	5,00	6	230	1,340	0,138

TABLEAU XIV (suite et fin)

T R A I T E M E N T			Nombre de rats	Poids moyen des rats en g.	Poids moyen des granulomes en grammes	
Nom du produit	Doses adminis- trées au jour J	Conc. g/100ml de suspension			Au jour J + 1	Après dessa- cion
Carboxy- méthyl- cellulose (sol. à 0,3%)	2 x 5 ml/kg soit 10 ml/kg	0,30	6	238	2,575	0,255
Phényl- butazone	2 x 125 mg/kg soit 250 mg/kg	2,50	6	240	1,489	0,157
Delta- hydro- cortisone	2 x 10 mg/kg soit 20 mg/kg	0,20	6	240	1,549	0,175
Méta- carboxy phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole	2 x 300 mg/kg soit 600 mg/kg	5,00	6	242	1,586	0,159

La toxicité aiguë des composés du pyrrole a été déterminée par voie orale chez la souris. Le calcul de la DL-50 a été effectué selon la méthode de Miller et Tainter (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1944 - 57- 261, 264).

Les toxicités sont généralement très faibles. Les différents résultats obtenus avec des dérivés typiques du pyrrole choisis à titre d'exemples sont donnés dans le tableau IV. Parmi ces dérivés, l'hydrazide de l'ortho-carboxyphényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole et l'hydrazide du méta-carboxyphényl-1 diméthyl-2,5 pyrrole sont plus toxiques.

BAD ORIGINAL

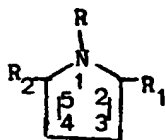


TABLEAU XV

Détermination de la toxicité aiguë chez la souris par voie orale

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de sus- pension	Nombre d'ani- maux par lots	Après 48 heures Pourcen- tage de mortalité	DL 50 en mg/kg $\pm \frac{2S}{\sqrt{2N}}$
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	845	10	5	20	1600 $\pm$ 360
			1098	10	5	40	
			1427	10	5	40	
			1855	10	5	60	
			2411	10	5	60	
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	650	10	5	0	1130 $\pm$ 89
			845	10	5	20	
			1098	10	5	40	
			1427	10	5	80	
			1855	10	5	100	
	-CH <sub>3</sub>		650	10	10	0	1330 $\pm$ 122
			845	10	10	10	
			1098	10	10	20	
			1427	10	10	50	
			1855	10	5	100	
	-CH <sub>3</sub>	d°	845	10	10	0	1850 $\pm$ 122
			1098	10	10	20	
			1427	10	10	20	
			1855	10	10	50	
	-CH <sub>3</sub>	d°	500	5	5	20	$\approx$ 1250
			1000	5	5	40	
			1500	5	5	60	
	-CH <sub>3</sub>	d°	500	5	5	0	> 1500
			1000	5	5	0	
			1500	5	5	20	
	-CH <sub>3</sub>	d°	500	5	5	0	> 1500
			1000	5	5	0	
			1500	5	5	0	

TABLEAU XV

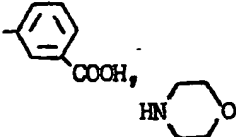

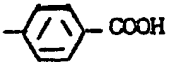

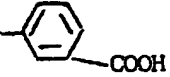

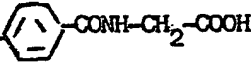

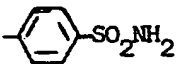


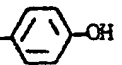
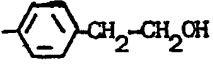






R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de sus- pension	Nombre d'ani- maux par lots	Après 48 heures	
						Pourcen- tage de mortalité	DL 50 en mg/kg $\pm \frac{2 S}{\sqrt{2N}}$
	-CH <sub>3</sub>		500	5	5	0	≈ 1300
			1000	5	5	40	
			1500	5	5	60	
	-CH <sub>3</sub>	d°	845	10	10	0	> 1855
			1098	10	10	0	
			1427	10	10	10	
			1855	10	10	30	
	-CH <sub>3</sub>	d°	1098	10	5	0	1840 ± 234
			1427	10	5	20	
			1855	10	5	20	
			2411	10	5	80	
	-CH <sub>3</sub>		1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	20	
	-CH <sub>3</sub>		500	5	5	0	> 1098
			650	5	5	0	
			845	5	5	0	
			1098	5	5	0	
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	0	
	-CH <sub>3</sub>		1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	20	
			2411	10	5	0	
	-CH <sub>3</sub>	d°	1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	0	
	-CH <sub>3</sub>	d°	1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	0	

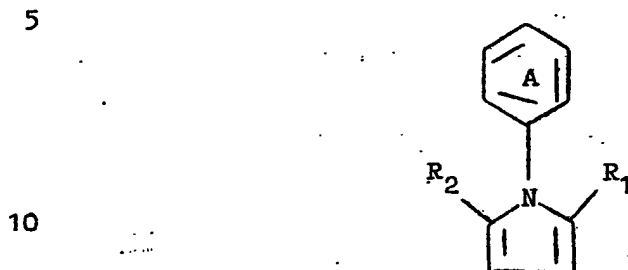
TABLEAU (suite et fin)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Doses en mg/kg	Conc. g/100ml de sus- pension	Nombre d'ani- maux par lots	Après 48 heures Pourcen- tage de mortalité + $\frac{2 S}{\sqrt{2N}}$	DL 50 en mg/kg
	-CH <sub>3</sub>		1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	0	
 CO-NH-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	dc	650	10	5	80	< 650
			845	10	5	80	
			1098	10	5	100	
 CONH-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	139	2,5	10	50	139 + 18
			200	2,5	5	100	
 CONH-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>		1098	10	5	0	> 2411
			1427	10	5	0	
			1855	10	5	0	
			2411	10	5	20	

Les indications thérapeutiques comprennent, comme pour les composés du brevet principal, le traitement des manifestations algiques et inflammatoires sous leurs différentes formes et leurs différentes localisations et la présentation est la même, l'unité de prise pouvant contenir de 50 à 600 mg de substance active; la posologie quotidienne est, de préférence de 200 à 1000 mg de substance active.

## REVENDICATIONS

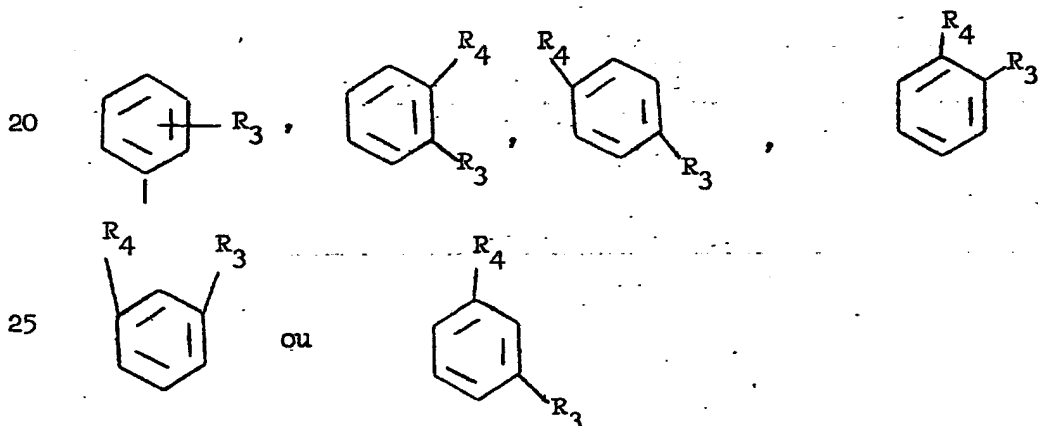
1.- Phényl-1 pyrrole répondant à la formule générale



dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  désignent chacun, indépendamment, un groupe méthyle ou un groupe phényle, méthyl phényle ou halogéno-phényle,

tandis que le noyau A représente



les symboles  $R_3$  et  $R_4$  ayant chacun, indépendamment, l'une des significations suivantes :

- 30
- hydrogène,
  - halogène,
  - groupe aliphatique inférieur, plus spécialement méthyle, éthyle ou propyle,
  - hydroxy-méthyle ou  $\beta$ -hydroxy-éthyle,
  - 35 - trifluorométhyle,
  - acétyl,
  - hydroxy phényle, l'hydroxyle pouvant être étherifié en particulier par le méthanol, l'éthanol, un propanol ou un butanol,
  - 40 - sulfonamide,

- carboxy méthyle,
- carboxyle, éventuellement salifié, estérifié ou amidifié,

1'un des symboles  $R_3$  et  $R_4$  pouvant aussi désigner H, à condition que l'autre ne représente pas COOH (composés du brevet principal) quand  $R_1 = CH_3$  et  $R_2 = C_6H_5$ .

2.- Phényl-1 pyrrole selon la revendication 1, dans lequel le carboxyle que représente  $R_3$  ou  $R_4$  est salifié par un métal alcalin ou par une base organique (sel d'addition) qui peut être,

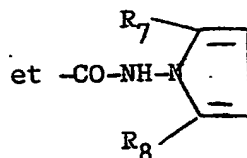
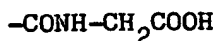
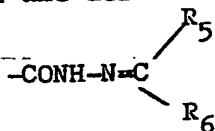
10 en particulier :

- a) une hydroxy amine telle que le N.N-diéthylamino éthanol ou l'amino isobutanol, la diéthanolamine, un amino propanol, un amino butanol, un amino pentanol ou un amino hexanol,
- 15 b) une alcoxy amine telle que la  $\beta$ -méthoxy n-propylamine ou l'amino-2 méthoxy-1 propane,
- c) un para amino benzoate d'amino alkyle,
- d) une amino pyridine,
- 20 e) une amine cyclique, telle que la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine ou l'hexaméthylène imine, cette amine cyclique pouvant porter un substituant de la classe du méthyle, du  $\beta$ -hydroxy éthyle et du  $\gamma$ -hydroxy propyle,
- f) une amine furannique telle que l' $\alpha$ -amino-méthyl furanne ou une amine tétrahydro-furannique telle
- 25 que l' $\alpha$ -amino-méthyl tétrahydrofuranne ou
- g) une amine aliphatique primaire telle sur l'isopropyl amine ou secondaire telle que la diallyl amine.

30 3.- Phényl-1 pyrrole selon la revendication 1, dans lequel le carboxyle que représente  $R_3$  ou  $R_4$  est estérifié par un alcool inférieur tel que le méthanol, l'éthanol ou un propanol.

4.- Phényl-1 pyrrole selon la revendication 1, dans lequel le carboxyle amidifié que représente  $R_3$  ou  $R_4$  répond à

35 l'une des formules



dans lesquelles

40  $R_5$  représente H,  $CH_3$  ou  $C_2H_5$ ,


$R_6$  représente : a) un reste de benzène, d'halogéno-benzène, de méthoxy-benzène ou de nitro benzène,

5

b) un cycle de furanne ou de nitro furanne,

c) un cycle de thiophène ou de nitro thiophène ou

d) un cycle de pyridine,

$R_7$  et  $R_8$  représentent chacun  $-CH_3$  ou .

10

5.- Médicament comprenant, en tant que principe actif, un ou plusieurs des composés revendiqués sous 1 à 4.

6.- Médicament destiné, en particulier, au traitement des manifestations algiques et inflammatoires, ce médicament comprenant du méta-carboxy-phényl-1 méthyl-2 phényl-5 pyrrole.